



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1703

BUENOS AIRES, 20 MAR 2013

Visto el Expediente N° 1-0047-0000-004191-12-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PFIZER S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma no existe un producto similar comercializado en la República Argentina, ni uno similar autorizado para su consumo público en por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 5° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1703

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la firma LABORATORIO PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de una asociación de Espironolactona e Hidroclorotiazida cuya seguridad y eficacia está comprobada en el tratamiento de dos patologías de vastísima repercusión a nivel poblacional que son: la Hipertensión arterial esencial y/o la insuficiencia cardíaca congestiva.

Que en el mencionado informe la citada Dirección agrega que farmacológicamente la Espironolactona es un antagonista de la Aldosterona y la Hidroclorotiazida es un diurético tiazídico.

Que la firma LABORATORIO PFIZER S.R.L., presenta la asociación antedicha por art. 5 del Decreto 150/92 por no contar con evidencia local ni Internacional válida.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos entiende que se justifica la vigencia de la asociación antedicha reafirmada por la última guía de Hipertensión arterial esencial (refractaria) del NICE en la etapa y recomienda agregar diuréticos tiazídicos a más bajas dosis de Espironolactona al esquema

J.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1703

basal de IECA inhibidores de la Angiotensina II más Antagonistas del calcio y/o B bloqueadores.

Que el laboratorio recurrente incluye todo lo referente al proceso de elaboración que es evaluado por las distintas áreas técnicas del INAME y aprobado por la Dirección del mismo.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), estima que desde el punto de vista médico técnico, están cumplidos los requisitos por el artículo 5 para la aprobación de una asociación fija en comprimidos de espironolactona 50 mg e Hidroclorotiazida 50 mg, por la Dirección Nacional de ANMAT.


5) Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;





Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1703

**EI INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial ALDACTONE 50 HCT y nombre/s genérico/s ESPIRONOLACTONA + HIDROCLOROTIAZIDA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.4., por PFIZER S.R.L.; con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s, figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

2



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 1703

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-004191-12-1

DISPOSICIÓN N°: **1703**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **1703**

Nombre comercial: ALDACTONE 50 HCT.

Nombre/s genérico/s: ESPIRONOLACTONA + HIDROCLOROTIAZIDA.

Forma/s farmacéutica/s: COMPRIMIDOS.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CARLOS BERG Nº 3669, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ALDACTONE 50 HCT.

Clasificación ATC: C03EA.

Indicación/es autorizada/s: TRASTORNOS EDEMATOSOS EN PACIENTES CON: INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA: TRATAMIENTO DEL EDEMA Y LA



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

1703

RETENCION DE SODIO CUANDO EL PACIENTE RESPONDE SOLO PARCIALMENTE A OTRAS MEDIDAS TERAPEUTICAS O ES INTOLERANTE A ELLAS; TRATAMIENTO DE LA HIPOPOTASEMIA INDUCIDA POR DIURETICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA CUANDO OTRAS MEDIDAS SE CONSIDERAN INAPROPIADAS; TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA QUE RECIBEN TRATAMIENTO DIGITALICO CUANDO OTROS TRATAMIENTOS SE CONSIDERAN INADECUADOS O INAPROPIADOS. HIPERTENSION IDIOPATICA: PARA LOS PACIENTES CON HIPERTENSION IDIOPATICA EN QUIENES OTRAS MEDIDAS SE CONSIDERAN INADECUADAS O INAPROPIADAS; EN PACIENTES CON HIPERTENSION PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPOPOTASEMIA INDUCIDA POR DIURETICOS CUANDO OTRAS MEDIDAS SE CONSIDERAN INAPROPIADAS. DEBE USARSE PARA EL TRATAMIENTO DE LAS AFECCIONES DESCRIPTAS. DEBE EVITARSE EL USO INNECESARIO DE ESTE MEDICAMENTO.

Concentración/es: 50 mg DE HIDROCLOROTIAZIDA, 50 mg DE ESPIRONOLACTONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg, ESPIRONOLACTONA 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 mg, POVIDONA K 30 8 mg, SULFATO DE CALCIO DIHIDRATADO 99.6 mg, AROMA DE PEPERMINT 3 mg, ALMIDON DE MAIZ 54.9 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC CON PROTECCION UV.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 60, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 60, 100 Y 500 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO Y FRESCO, A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **1703**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 1703

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULO

**ALDACTONE 50 HCT
ESPIRONOLACTONA - HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene

Espironolactona	50,0 mg
Hidroclorotiazida	50,0 mg
Almidón de maíz	54,9 mg
Povidona K30	8,0 mg
Aroma de Peppermint	3,0 mg
Sulfato de calcio dihidratado	99,6 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACION

Envase con 10 comprimidos.


Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° ...

PFIZER S.R.L.

Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Farmacéutica, Sandra B. Maza

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases con 20, 30 y 60 comprimidos.


Dra. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



PROYECTO DE ROTULO

**ALDACTONE 50 HCT
ESPIRONOLACTONA - HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene

Espironolactona	50,0 mg
Hidroclorotiazida	50,0 mg
Almidón de maíz	54,9 mg
Povidona K30	8,0 mg
Aroma de Peppermint	3,0 mg
Sulfato de calcio dihidratado	99,6 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg

LOTE

VENCIMIENTO

POSOLOGÍA: Ver prospecto adjunto

VIA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.

CDNSERVACIÓN

Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIÓN

Envase con 100 comprimidos.


Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° ...

PFIZER S.R.L.

Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Farmacéutica, Sandra B. Maza

NOTA: El texto de este rótulo se repite para los envases con 500 comprimidos.


SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

PROYECTO DE PROSPECTO

**ALDACTONE 50 HCT
ESPIRONOLACTONA - HIDROCLOROTIAZIDA
Comprimidos**

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido contiene

Espironolactona	50,0 mg
Hidroclorotiazida	50,0 mg
Almidón de maíz	54,9 mg
Povidona K30	8,0 mg
Aroma de Peppermint	3,0 mg
Sulfato de calcio dihidratado	99,6 mg
Estearato de magnesio	4,5 mg

ACCION TERAPEUTICA

Antagonista específico de la aldosterona, diurético, antihipertensivo.

INDICACIONES

ALDACTONE 50 HCT está indicado para:

Trastornos edematosos en pacientes con:

Insuficiencia cardíaca congestiva:

- Tratamiento del edema y la retención de sodio cuando el paciente responde sólo parcialmente a otras medidas terapéuticas o es intolerante a ellas;
- Tratamiento de la hipopotasemia inducida por diuréticos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva cuando otras medidas se consideran inapropiadas;
- Tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que reciben tratamiento digitalico cuando otros tratamientos se consideran inadecuados o inapropiados.

Hipertensión Idiopática:

- Para los pacientes con hipertensión idiopática en quienes otras medidas se consideren inadecuadas o inapropiadas;
- En pacientes con hipertensión, para el tratamiento de la hipopotasemia inducida por diuréticos cuando otras medidas se consideran inapropiadas.

ALDACTONE 50 HCT debe usarse sólo para el tratamiento de las afecciones descriptas. Debe evitarse el uso innecesario de este medicamento.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Código A.T.C.: C03EA

Mecanismo de acción: ALDACTONE 50 HCT es una combinación de dos agentes diuréticos con mecanismos y lugares de acción diferentes, pero complementarios; por lo tanto, brinda efectos diuréticos y antihipertensores aditivos. Además, el componente espironolactona ayuda a minimizar la pérdida de potasio que, por sus características, induce el componente tiazida.

Dr. SANDRA BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

El efecto diurético de la espironolactona está mediado por su acción como antagonista farmacológico específico de la aldosterona, principalmente por la unión competitiva de los receptores en el sitio de intercambio de sodio y potasio dependiente de la aldosterona en el túbulo contorneado distal. La hidroclorotiazida promueve la excreción del sodio y el agua principalmente al inhibir su reabsorción en el segmento cortical de dilución del túbulo renal distal.

ALDACTONE 50 HCT es eficaz en reducir significativamente la presión arterial sistólica y diastólica en muchos pacientes con hipertensión idiopática, incluso cuando la secreción de aldosterona está dentro de los límites normales.


Tanto la espironolactona como la hidroclorotiazida reducen el sodio intercambiable, el volumen plasmático, el peso corporal y la presión arterial. Los efectos diuréticos y antihipertensivos de los componentes individuales se potencian cuando se administran espironolactona e hidroclorotiazida en forma concomitante.

Farmacocinética:

La espironolactona se metaboliza rápida y extensamente. Los metabolitos predominantes son productos que contienen azufre, y se considera que son los principales responsables, junto con la espironolactona, de los efectos terapéuticos del fármaco. Los parámetros farmacocinéticos que se muestran en la tabla se obtuvieron de 12 voluntarios sanos, luego de la administración de 100 mg de espironolactona (comprimidos recubiertos de ALDACTONE) por día durante 15 días. El decimoquinto día, se administró espironolactona inmediatamente después de un desayuno con bajo contenido de grasa y, luego, se extrajo sangre.

	Factor de acumulación AUC(0-24 hs. Día 15)/ AUC(0-24 hs. Día 1)	Concentración sérica pico (media)	Vida media post-estado estacionario
7 alfa -tiometil- espirolactona (TMS)	1,25	391 ng/ml a las 3,2 hs	13,8 hs (6,4) terminal
6-beta hidroxí-7- alfa- tiometil- espirolactona(HTMS)	1,50	125 ng/ml a las 5,1 hs	15,0 hs (4,0) terminal
Canrenona (C)	1,41	181 ng/ml a las 4,3 hs	16,5 hs (6,3) terminal
Espironolactona	1,30	80 ng/ml a las 2,6 hs	Aproximadamente 1,4 h (0,5) vida media beta

Se desconoce la actividad farmacológica de los metabolitos de la espironolactona en el hombre. Sin embargo, en las ratas a las que se les realizó una suprarrenalectomía, las actividades antiminerlocorticoideas de los metabolitos C, TMS y HTMS, en relación con la espironolactona, fueron 1,10; 1,28 y 0,32, respectivamente. Con respecto a la espironolactona, sus afinidades de unión a los receptores de la aldosterona en los cortes de riñón de rata fueron 0,19; 0,86 y 0,06, respectivamente. En humanos, las capacidades de TMS y 7- α -tioespirolactona de revertir los efectos del mineralocorticoide sintético, fludrocortisona, en la composición electrolítica de la orina fueron 0,33 y 0,26, respectivamente, en relación con la espironolactona. Sin embargo, dado que no se determinaron las concentraciones séricas de estos corticoides, no pudo descartarse que su absorción incompleta y/o el metabolismo de primer paso sean el motivo de la reducción de las actividades *in vivo*. Más del 90% de la espironolactona y sus metabolitos se unen a las proteínas plasmáticas. Los metabolitos se excretan, principalmente, en la orina y, en forma secundaria, en la bilis.


 Dra. ANDREA BEATRIZ MARRA
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL
 PFIZER S.R.L.

Se evaluó el efecto de los alimentos sobre la absorción de la espironolactona (dos comprimidos de 100 mg de ALDACTONE) en un estudio de dosis únicas realizado en 9 voluntarios sanos que no habían recibido medicamentos. Los alimentos aumentaron la biodisponibilidad de la espironolactona no metabolizada en casi el 100%. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

La hidroclorotiazida se absorbe rápidamente luego de la administración oral. El inicio de la acción de la hidroclorotiazida se observa en el término de una hora y persiste durante 6 a 12 horas. Las concentraciones plasmáticas de hidroclorotiazida alcanzan niveles pico luego de una o dos horas, y disminuyen con una vida media de cuatro a cinco horas. La hidroclorotiazida sufre sólo una alteración metabólica leve y se excreta por la orina. Se distribuye a través del espacio extracelular, y esencialmente no presenta acumulación tisular, salvo en el riñón.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

La posología óptima debe establecerse mediante el ajuste de los componentes en función de cada paciente.

Edema en adultos (*insuficiencia cardíaca congestiva*). La dosis de mantenimiento habitual de ALDACTONE 50 HCT es de 100 mg diarios tanto de espironolactona como de hidroclorotiazida, administrados en una dosis única o en dosis divididas, que pueden oscilar entre 25 mg y 200 mg diarios de cada componente según la respuesta al ajuste inicial de la dosis. En algunos casos, puede ser necesario administrar comprimidos separados de ALDACTONE (espironolactona) o hidroclorotiazida además de ALDACTONE 50 HCT a fin de alcanzar resultados terapéuticos óptimos.

El inicio de la diuresis con la administración de ALDACTONE 50 HCT se presenta inmediatamente y, a causa del efecto prolongado del componente de espironolactona, persiste durante dos o tres días después de discontinuar la administración de ALDACTONE 50 HCT.

Hipertensión idiopática. Si bien la posología variará según los resultados del ajuste de la dosis de los componentes particulares, se observará que muchos pacientes alcanzan una respuesta óptima con dosis diarias de 50 mg a 100 mg, tanto de espironolactona como de hidroclorotiazida, administradas en dosis únicas o en dosis divididas.


No se recomienda la administración concomitante de suplementos de potasio cuando se usa ALDACTONE 50 HCT en el tratamiento prolongado de la hipertensión o en el tratamiento de la mayoría de las afecciones edematosas, dado que el contenido de espironolactona de ALDACTONE 50 HCT es, en general, suficiente para minimizar la pérdida inducida por el componente de hidroclorotiazida.

CONTRAINDICACIONES

ALDACTONE 50 HCT está contraindicado en pacientes con anuria, insuficiencia renal aguda, deterioro significativo de la función excretoria renal o hiperpotasemia, y en pacientes que con hipersensibilidad a la espironolactona, a los diuréticos tiazídicos o a otros fármacos derivados de la sulfonamida o a alguno de los componentes de la formulación. ALDACTONE 50 HCT también puede estar contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave o aguda.

ADVERTENCIAS

La espironolactona ha demostrado ser tumorigeno en estudios de toxicidad crónica realizados en ratas (ver *Precauciones*). ALDACTONE 50 HCT debe usarse sólo para el tratamiento de las afecciones que se describen en la sección *Indicaciones*. Debe evitarse el uso innecesario de este medicamento.


SANDRA SZATMARI
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



Los fármacos de combinación en dosis fijas no están indicados para el tratamiento inicial del edema o la hipertensión. El edema o la hipertensión requiere un tratamiento con ajuste de la dosis en función de cada paciente. Si la combinación fija representa la posología determinada de ese modo, su uso puede ser más conveniente para el tratamiento del paciente. El tratamiento de la hipertensión y el edema no es estático, sino que debe reevaluarse según lo requiera la afección del paciente.

No deben administrarse suplementos de potasio, ya sea en medicamentos o a través de una dieta rica en potasio, en forma habitual junto con un tratamiento con ALDACTONE 50 HCT. La ingesta excesiva de potasio puede causar hiperpotasemia en pacientes que reciben ALDACTONE 50 HCT (ver *Precauciones*). ALDACTONE 50 HCT no debe administrarse en forma concomitante con otros diuréticos ahorradores de potasio. La espironolactona, cuando se usa con inhibidores de la IECA o indometacina, incluso junto con un diurético, ha estado asociada con hiperpotasemia grave. Debe tenerse especial cuidado cuando se administre ALDACTONE 50 HCT en forma concomitante con estos fármacos (ver *Interacciones medicamentosas*).

ALDACTONE 50 HCT debe usarse con precaución en pacientes con deterioro en la función hepática debido a que una mínima alteración del equilibrio de líquidos y electrolitos puede provocar un coma hepático.

En general, no debe administrarse litio junto con diuréticos (ver *Interacciones medicamentosas*).

Las tiazidas deben usarse con precaución en personas con nefropatía grave. En los pacientes con nefropatía, las tiazidas pueden provocar azotemia. Pueden presentarse efectos acumulativos del medicamento en pacientes con deterioro en la función renal.

Las tiazidas pueden contribuir a la acción de otros fármacos antihipertensivos o potenciarla.

Pueden presentarse reacciones de sensibilidad a las tiazidas en pacientes con antecedentes de alergias o asma bronquial, o en pacientes sin estos antecedentes.

Se ha informado que los derivados de la sulfonamida, incluidas las tiazidas, exacerbaban o activan el lupus eritematoso sistémico.


Miopia y glaucoma de ángulo cerrado secundario agudos

La hidroclorotiazida, una sulfonamida, puede provocar una reacción idiosincrática, que puede causar miopia transitoria y glaucoma de ángulo cerrado secundario agudos. Los síntomas incluyen principio agudo de disminución de la agudeza visual o dolor ocular y, en general, se presentan en el término de horas o semanas luego de haber comenzado la administración del fármaco. El glaucoma de ángulo cerrado agudo que no se trata puede provocar pérdida permanente de la visión. El tratamiento principal consiste en discontinuar la administración de hidroclorotiazida lo antes posible. Si la presión intraocular no está controlada, puede ser necesario considerar tratamientos quirúrgicos o médicos inmediatos. Los factores de riesgo del glaucoma de ángulo cerrado agudo pueden incluir antecedentes de alergia a la sulfonamida o a la penicilina.

PRECAUCIONES

Generales:

Debe observarse a todos los pacientes que reciben tratamiento con diuréticos para detectar evidencia de desequilibrio de líquidos o electrolitos, p. ej., hipomagnesemia, hiponatremia, alcalosis hipoclorémica e hiperpotasemia o hiperpotasemia.


DRA. SANDRA BEATRIZ WIALA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



Las determinaciones de electrolitos en suero y orina son particularmente importantes si el paciente vomita en exceso o recibe líquidos por vía parenteral. Los signos o síntomas de advertencia para el desequilibrio de líquido y electrolitos, independientemente de su causa, incluyen: sequedad bucal, sed, debilidad, letargo, somnolencia, agitación, dolores o calambres musculares, cansancio muscular, hipotensión, oliguria, taquicardia y alteraciones gastrointestinales, como náuseas y vómitos. La hiperpotasemia puede desarrollarse en pacientes con deterioro de la función renal o que ingieren potasio en exceso, y puede provocar irregularidades cardíacas que pueden ser mortales. Por lo tanto, no debe administrarse un suplemento de potasio en forma habitual concomitantemente con ALDACTONE 50 HCT.

La administración concomitante de diuréticos ahorradores de potasio e inhibidores de la IECA o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), p. ej., indometacina, se ha asociado con hiperpotasemia grave.

Si se sospecha la presencia de hiperpotasemia (cuyos signos de advertencia incluyen parestesia, debilidad muscular, fatiga, parálisis flácida de las extremidades, bradicardia y choque), debe realizarse un electrocardiograma (ECG). Sin embargo, es importante controlar los niveles séricos de potasio dado que la hiperpotasemia leve puede no estar asociada a cambios en el ECG.

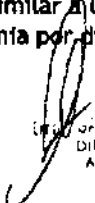
Si el paciente presenta hiperpotasemia, debe interrumpirse la administración de ALDACTONE 50 HCT inmediatamente.

La hipopotasemia puede desarrollarse como resultado de una diuresis profunda, particularmente cuando se administra ALDACTONE 50 HCT en forma concomitante con diuréticos de asa, glucocorticoesteroides o ACTH, ante la presencia de cirrosis grave o luego de un tratamiento prolongado. La interacción con una ingesta oral y adecuada de electrolitos también contribuye al desarrollo de hipopotasemia. La hipopotasemia puede provocar arritmias cardíacas y puede exacerbar los efectos del tratamiento digitálico. El agotamiento de potasio puede inducir signos de intoxicación digitálica con niveles de dosis previamente tolerados. Si bien el déficit de cloruro es, en general, leve y no requiere tratamiento específico, excepto en circunstancias extraordinarias (como en casos de hepatopatía o nefropatía), el reemplazo de cloruro puede ser necesario para el tratamiento de la alcalosis metabólica.

El tratamiento con ALDACTONE 50 HCT puede causar un aumento transitorio del BUN. Esto parece ser un fenómeno de la concentración y no una toxicidad renal, dado que el nivel de BUN vuelve a la normalidad luego de discontinuar el uso de ALDACTONE 50 HCT. Un aumento progresivo del BUN puede indicar la presencia de deterioro renal preexistente.

Se informó acidosis metabólica hiperclorémica reversible, en general junto con hiperpotasemia, en algunos pacientes con cirrosis hepática descompensada, incluso cuando la función renal era normal.

Puede presentarse hiponatremia por dilución, manifestada mediante sequedad bucal, sed, letargo y somnolencia, y confirmada por un nivel bajo de sodio en suero, especialmente cuando se administra ALDACTONE 50 HCT en combinación con otros diuréticos, y puede presentarse hiponatremia por dilución en pacientes edematosos durante temperaturas cálidas. El tratamiento adecuado consiste en restringir el consumo de agua en lugar de administrar sodio, salvo en casos poco frecuentes en los que la hiponatremia represente un riesgo para la vida. Es ocasiones poco frecuentes puede desarrollarse un verdadero síndrome de deficiencia de sodio con el tratamiento con ALDACTONE 50 HCT, que se manifiesta mediante una confusión mental creciente similar a la observada en los casos de coma hepático. Este síndrome se diferencia de la hiponatremia por dilución en cuanto a que no se presenta


GLADYS BEATRIZ WAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



con una retención de líquido manifiesta. Su tratamiento consiste en discontinuar el tratamiento con diuréticos y administrar sodio.

Puede presentarse hiperuricemia o gota aguda en determinados pacientes que reciben tiazidas. Las tiazidas han demostrado aumentar la excreción de magnesio a través de la orina; lo cual puede provocar hipomagnesemia. Los aumentos en los niveles de colesterol y triglicéridos pueden estar relacionados con el tratamiento con diuréticos tiazídicos.

En pacientes diabéticos, puede ser necesario realizar ajustes de la dosis de Insulina o de los agentes hipoglucémicos orales. La hiperglucemia puede presentarse con la administración de diuréticos tiazídicos. Por lo tanto, durante el tratamiento con tiazidas puede manifestarse la diabetes mellitus latente.

Los efectos antihipertensivos de ALDACTONE 50 HCT pueden exacerbarse en pacientes a quienes se les realizó una simpatectomía. Si el deterioro renal progresivo se vuelve evidente, debe considerarse la posibilidad de interrumpir o discontinuar el tratamiento con diuréticos.

Las tiazidas pueden disminuir la excreción de calcio en la orina. Las tiazidas pueden causar un aumento intermitente y leve del calcio en suero si el paciente no presenta trastornos conocidos del metabolismo de calcio. La hipercalcemia marcada puede ser evidencia de hiperparatiroidismo oculto. Las tiazidas deben discontinuarse antes de realizar pruebas de la función de la glándula paratiroides. Se han observado cambios patológicos en la glándula paratiroides (hipercalcemia e hipofosfatemia) en pacientes que reciben un tratamiento prolongado con tiazidas.

Puede presentarse ginecomastia con el uso de la espironolactona; los médicos deben estar atentos para detectar principios de ginecomastia. El desarrollo de esta afección parece estar relacionado tanto con el nivel posológico como con la duración del tratamiento y, en general, es reversible cuando se discontinúa el tratamiento con ALDACTONE 50 HCT. En situaciones poco frecuentes, puede persistir cierto agrandamiento de las glándulas mamarias al discontinuar la administración de ALDACTONE 50 HCT.

Información para pacientes

Se les debe advertir a los pacientes que reciben ALDACTONE 50 HCT que deben evitar los suplementos de potasio y los alimentos que contengan altos niveles de potasio, incluidos los sustitutos de la sal.

Análisis de laboratorio:

Debe realizarse, en intervalos adecuados, una determinación periódica de los electrolitos en suero a fin de detectar un posible desequilibrio de electrolitos, particularmente en personas de edad avanzada y en los pacientes que presentan un deterioro renal o hepático significativo.

Interacciones medicamentosas:

Inhibidores de la IECA: la administración concomitante de inhibidores de la IECA y diuréticos ahorradores de potasio se relacionó con la hiperpotasemia grave.

Alcohol, barbitúricos o estupefacientes: puede presentarse una exacerbación de la hipotensión ortostática.

Fármacos antidiabéticos (p. ej., agentes orales, insulina): es posible que deba ajustarse la dosis del fármaco antidiabético.

Corticoides, ACTH: puede intensificarse el agotamiento de electrolitos, particularmente hipopotasemia.

UTR. LEONARDO DEACONTE MARIN
DIRECTORA TÉCNICA
PROBADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



Aminas vasotensoras (p. ej., norepinefrina): tanto la espironolactona como la hidroclorotiazida reducen la capacidad de respuesta vascular a la norepinefrina. Por lo tanto, se debe tener precaución en el tratamiento de los pacientes sometidos a anestesia local o general mientras reciben tratamiento con ALDACTONE 50 HCT.

Miorrelajantes, no despolarizantes (p. ej., tubocurarina): puede observarse un posible aumento de la capacidad de respuesta al miorrelajante.

Litio: en general, no debe administrarse litio con diuréticos. Los agentes diuréticos reducen el clearance renal del litio y representan un riesgo alto de toxicidad al litio.

Antiinflamatorias no esteroideas (AINE): en algunos pacientes, la administración de AINE puede reducir los efectos diuréticos, natriuréticos y antihipertensivos de los diuréticos de asa, ahorradores de potasio y con tiazidas. La administración concomitante de AINE, p. ej., indometacina, y diuréticos ahorradores de potasio ha estado relacionada con hiperpotasemia grave. Por lo tanto, cuando se usan ALDACTONE 50 HCT y AINE en forma concomitante, se debe observar al paciente detenidamente a fin de determinar si se alcanzó el efecto diurético deseado.

Digoxina: la espironolactona ha demostrado aumentar la vida media de la digoxina. Esto puede provocar mayores niveles de digoxina en suero y, por lo tanto, toxicidad digitalica. Puede ser necesario reducir las dosis de mantenimiento y digitalización cuando se administra espironolactona, y debe controlarse al paciente detenidamente a fin de evitar una sobredigitalización o subdigitalización.

Interacciones medicamentosas/ con los análisis de laboratorio:


Debe discontinuarse la administración de tiazidas antes de realizar pruebas de la función de la glándula paratiroides (ver *Precauciones: aspectos generales*). Las tiazidas también pueden disminuir los niveles de yodo unido a proteínas (PBI) sin evidencia de alteraciones de la función tiroidea.

En la bibliografía, hubo varios informes de una posible interferencia de la espironolactona o de sus metabolitos en los radioinmunoensayos de digoxina. No se ha establecido por completo el alcance ni la posible significación clínica de esta interferencia (que puede ser específica del ensayo).

Carcinogénesis, mutagénesis, trastornos de la fertilidad:

Espironolactona: la espironolactona administrada por vía oral ha demostrado ser tumorigena en estudios de administración dietaria realizados en ratas, y sus efectos proliferativos se manifestaron en el hígado y en los órganos endócrinos. En un estudio de 18 meses en el que se emplearon dosis de aproximadamente 50, 150 y 500 mg/kg/día, hubo aumentos estadísticamente significativos de los adenomas benignos de tiroides y testiculares y, en las ratas macho, un aumento relacionado con la dosis de cambios proliferativos del hígado (que incluye nódulos por hepatocitomegalia e hiperplásicos). En un estudio de 24 meses en el que se administró a la misma especie de ratas dosis de, aproximadamente, 10, 30, 100 y 150 mg de espironolactona/kg/día, el rango de efectos proliferativos incluyó aumentos significativos de adenomas hepatocelulares y tumores de células intersticiales del testículo en las ratas macho, y aumentos significativos de los adenomas foliculares tiroideos y carcinomas en ambos sexos. También hubo un aumento estadísticamente significativo, pero no relacionado con la dosis, de pólipos estromales endometriales del útero de tipo benigno en las ratas hembras.

Se observó una incidencia relacionada con la dosis (superior a 20 mg/kg/día) de leucemia mieloide en ratas a las que se les administraron dosis diarias de canrenoato de potasio (un complejo químicamente similar a la espironolactona y cuyo metabolito principal, canrenoína, también es un producto importante


D^{ña} SANDRA BEATRIZ MÁZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

de la espironolactona en el hombre) durante un año. En estudios de dos años realizados en ratas, la administración oral de canrenoato de potasio se relacionó con leucemia mieloide y tumores hepáticos, tiroides, testiculares y mamarios.

Ni la espironolactona ni el canrenoato de potasio produjeron efectos mutagénicos en las pruebas que emplean bacterias o levadura. Ante la ausencia de activación metabólica, ni la espironolactona ni el canrenoato de potasio demostraron ser mutagénicos en las pruebas *in vitro* realizadas en mamíferos. En presencia de activación metabólica, se ha informado que la espironolactona fue negativa en algunas pruebas de mutagenicidad *in vitro* realizadas en mamíferos y no concluyente (pero ligeramente positiva) en otras pruebas de mutagenicidad *in vitro* realizadas en mamíferos. En presencia de activación metabólica, algunas pruebas de mutagenicidad *in vitro* en mamíferos arrojaron un resultado positivo para el canrenoato de potasio, otras pruebas de este tipo arrojaron un resultado no concluyente y en otras pruebas los resultados fueron negativos.


En un estudio reproductivo de tres crías en el que las ratas hembras recibieron dosis dietarias de 15 y 50 mg de espironolactona/kg/día, no se observaron efectos en el apareamiento ni en la fertilidad, pero hubo un pequeño aumento en la incidencia de muerte fetal con dosis de 50 mg/kg/día. Cuando se inyectó a las ratas hembras (100 mg/kg/día durante 7 días, i.p.), se observó que la espironolactona aumentaba el ciclo estral al prolongar el diestro durante el tratamiento e inducir un diestro constante durante un período de observación posterior al tratamiento de dos semanas. Estos efectos se relacionaron con un retraso en el desarrollo de los folículos ováricos y una reducción de los niveles de estrógeno circulante; por lo tanto, se espera un deterioro en el apareamiento, la fertilidad y la fecundidad. La espironolactona (100 mg/kg/día), administrada por vía i.p. a los ratones hembras durante un período de cohabitación con ratones machos de dos semanas de duración, disminuyó la cantidad de ratones apareados que concibieron (este efecto parece haber sido causado por una inhibición de la ovulación) y disminuyó la cantidad de embriones implantados en los ratones preñados (este efecto parece haber sido causado por una inhibición de la implantación), y con la administración de 200 mg/kg también aumentó el tiempo de latencia hasta el apareamiento.

Hidroclorotiazida: los estudios de alimentación de dos años realizados en ratones y ratas con el auspicio del Programa Nacional de Toxicología [*National Toxicology Program, NTP*] no mostraron evidencia de que la hidroclorotiazida tuviera potencial carcinogénico en los ratones hembras (en dosis de, aproximadamente, hasta 600 mg/kg/día) o en las ratas machos y hembras (en dosis de, aproximadamente, hasta 100 mg/kg/día). Sin embargo, el NTP encontró evidencia equívoca de hepatocarcinogenicidad en ratones machos.

La hidroclorotiazida no fue genotóxica en estudios *in vitro* que usan cepas TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537 y TA 1538 de *Salmonella typhimurium* (test de Ames) y en la prueba de aberraciones cromosómicas en ovario de hámster chino [*Chinese Hamster Ovary, CHO*], o en ensayos *in vivo* que usan cromosomas de las células germinales de ratones, cromosomas de médula ósea de hámster chino y el gen de *Drosophila* de rasgo letal recesivo ligado al sexo. Se obtuvieron resultados positivos solo en los ensayos *in vitro* de intercambio de cromátidas de CHO (clastogenicidad) y de células de linfoma de ratón (mutagenicidad), en los que se usaron concentraciones de hidroclorotiazida de 43 a 1300 µg/ml, y en el ensayo de no disyunción de *Aspergillus nidulans* en el que se empleó una concentración no especificada.

La hidroclorotiazida no presentó efectos adversos para la fertilidad de los ratones y las ratas de cualquier sexo en los estudios en los que estas especies estuvieron expuestas al fármaco, a través de la dieta, en dosis de hasta 100 y 4 mg/kg, respectivamente, antes de aparearse y durante la gestación.

Embarazo:


SANDRA BEATRIZ WAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

Efectos teratogénicos. Categoría C de riesgo en el embarazo.

Hidroclorotiazida: los estudios en los que se administró hidroclorotiazida por vía oral a ratones y ratas preñadas durante sus períodos pertinentes de organogénesis principal, en dosis de hasta 3000 y 1000 mg de hidroclorotiazida/kg, respectivamente, no proporcionaron evidencia de que se produzca algún daño al feto. Sin embargo, no se dispone de estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas.


Espironolactona: Se realizaron estudios teratológicos con espironolactona en ratones y conejos con dosis de hasta 20 mg/kg/día. En función de la superficie corporal, esta dosis administrada a ratones está sustancialmente por debajo de la dosis máxima recomendada en humanos y, en el conejo, se aproxima a la dosis máxima recomendada en humanos. No se observaron efectos teratogénicos ni otros efectos de toxicidad embrionaria en los ratones; sin embargo, la dosis de 20 mg/kg provocó una mayor frecuencia de reabsorción y una menor cantidad de fetos vivos en los conejos. Debido a su actividad antiandrogénica y a las necesidades de testosterona para la morfogénesis masculina, la espironolactona puede afectar adversamente la diferenciación sexual del hombre durante la embriogénesis. Cuando se administró a las ratas en dosis de 200 mg/kg/día entre los días de gestación 13 y 21 (embriogénesis tardía y desarrollo fetal), se observó feminización de los fetos machos. Las crías expuestas hacia el final de la gestación a dosis de 50 y 100 mg/kg/día de espironolactona mostraron cambios en el aparato reproductor, incluidos aumentos dependientes de la dosis en el peso de la próstata ventral y la vesícula seminal en machos, ovarios o útero agrandado en las hembras y otras indicaciones de disfunción endócrina que continuaron hasta la adultez. No se dispone de estudios adecuados ni bien controlados con ALDACTONE 50 HCT en mujeres embarazadas. La espironolactona tiene efectos endócrinos conocidos en animales, que incluyen los efectos progestacionales y antiandrogénicos. Los efectos antiandrogénicos pueden provocar efectos secundarios estrogénicos aparentes en humanos, como la ginecomastia. Por lo tanto, el uso de ALDACTONE 50 HCT en mujeres embarazadas requiere que se analice el beneficio esperado en comparación con los posibles peligros para el feto.

Efectos no teratogénicos

La espironolactona o sus metabolitos puede atravesar la barrera placentaria; la hidroclorotiazida atraviesa la barrera placentaria y se encuentra en la sangre del cordón umbilical. Por lo tanto, el uso de ALDACTONE 50 HCT en mujeres embarazadas requiere que se analice el beneficio esperado en comparación con los posibles peligros para el feto. Los peligros incluyen ictericia fetal o neonatal, trombocitopenia y, posiblemente, otras reacciones adversas que se hayan presentado en adultos.

Uso durante el embarazo. El uso regular de diuréticos en mujeres sanas es inadecuado y expone a la madre y al feto a un peligro innecesario. Los diuréticos no previenen el desarrollo de toxemia en el embarazo, y no se dispone de evidencia satisfactoria que indique que son útiles en el tratamiento del desarrollo de la toxemia.

El edema durante el embarazo puede provocarse por diversas causas patológicas o por consecuencias fisiológicas y mecánicas del embarazo. ALDACTONE 50 HCT está indicado para mujeres embarazadas cuando el edema se deba a causas patológicas del mismo modo que se indica en pacientes no embarazadas. El edema postural durante el embarazo a causa de la reducción del retorno venoso debido a la expansión del útero puede tratarse adecuadamente elevando las extremidades inferiores y usando medias elásticas con soporte; el uso de diuréticos para disminuir el volumen intravascular inferior en estos casos no está recomendado y es innecesario. Puede presentarse hipervolemia durante el embarazo normal, la cual no es perjudicial para el feto ni para la madre (si la madre no sufre una enfermedad cardiovascular), pero está asociada con edema, incluido el edema generalizado, en la mayoría de las mujeres embarazadas. Si el edema produce molestias, la paciente se sentirá aliviada si prolonga el tiempo de reposo. En situaciones poco frecuentes, estos casos de edema pueden causar molestias extremas que no mejoran con el reposo. En estos casos, un tratamiento breve con diuréticos puede proporcionar alivio y ser adecuado.


 SANDRA SCARLE IZALA
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA LEGAL
 PFIZER S.R.L.



Mujeres en período de lactancia: la canrenona, el metabolito principal (y activo) de la espironolactona, aparece en la leche humana. Dado que se detectó que la espironolactona es tumorigena en las ratas, es necesario decidir si se debe discontinuar la administración del fármaco, teniendo en cuenta la importancia que tiene el fármaco para la madre. Si el uso del fármaco se considera esencial, debe recurrirse a un método de alimentación alternativo para el bebé.

Uso pediátrico: no se han establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos.

REACCIONES ADVERSAS

Se informaron las siguientes reacciones adversas que están enumeradas en orden de gravedad descendente dentro de cada categoría (sistema corporal).

Hidroclorotiazida:

Cuerpo en general: debilidad.

Cardiovasculares: hipotensión, incluida hipotensión ortostática (que puede agravarse por el uso de alcohol, barbitúricos, estupefacientes o fármacos antihipertensivos).

Digestivas: Pancreatitis, Ictericia (ictericia colestática intrahepática), diarrea, vómitos, sialoadenitis, retorcijones, estreñimiento, irritación gástrica, náuseas, anorexia.

Hematológicas: anemia aplásica, agranulocitosis, leucopenia, anemia hemolítica, trombocitopenia.

Hipersensibilidad: reacciones anafilácticas, angitis necrotizante (vasculitis y vasculitis cutánea), síndrome disneico (que incluye neumonitis y edema pulmonar), fotosensibilidad, fiebre, urticaria, erupción, púrpura.

Metabólicas: desequilibrio electrolítico (ver *Precauciones*), hiperglucemia, glucosuria, hiperuricemia.

Musculoesqueléticas: espasmos musculares.

Sistema nervioso/psiquiátricas: vértigo, parestesias, mareos, dolor de cabeza, agitación.

Renales: insuficiencia renal, disfunción renal, nefritis intersticial (ver *Precauciones*).

Cutáneas: eritema multiforme, prurito.

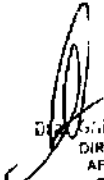
Sentidos: visión borrosa transitoria, xantopsia.

Espironolactona:

Digestivas: hemorragia gástrica, ulceración, gastritis, diarrea y retorcijones, náuseas, vómitos.

Endócrinas: ginecomastia (ver *Precauciones*), Incapacidad para alcanzar o mantener la erección, períodos menstruales irregulares o amenorrea, hemorragia posmenopáusica. Se ha informado carcinoma de mama en pacientes que toman espironolactona, pero no se ha establecido una relación causa-efecto.

Hematológicas: agranulocitosis.


D. GABRIELA BEATRIZ WALA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



Hipersensibilidad: fiebre, urticaria, erupciones cutáneas eritematosas o maculopapulares, reacciones anafilácticas, vasculitis.

Sistema nervioso/psiquiátricas: confusión mental, ataxia, dolor de cabeza, somnolencia, letargo.

Hepáticas/biliares: se han informado muy pocos casos de toxicidad hepatocelular/colestática mixta (un caso mortal) con la administración de espironolactona.

Renales: *dísfunción renal* (incluida la insuficiencia renal).

Cutáneas: síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, erupción secundaria a la droga con eosinofilia y síntomas sistémicos.

SOBREDOSIFICACIÓN

La LD₅₀ de espironolactona es superior a 1000 mg/kg en ratones, ratas y conejos. La LD₅₀ oral de hidroclorotiazida es superior a 10 g/kg tanto en ratones como en ratas.

La sobredosis aguda de espironolactona puede manifestarse mediante somnolencia, confusión mental, erupción eritematosa o maculopapular, náuseas, vómitos, mareos o diarrea. En ocasiones poco frecuentes, pueden presentarse episodios de hiponatremia, hiperpotasemia (menos frecuente con la administración de ALDACTONE 50 HCT porque el componente hidroclorotiazida tiende a producir hipopotasemia) o coma hepático en pacientes con nefropatía grave; sin embargo, esto es muy poco probable debido a la sobredosis aguda.

Sin embargo, dado que ALDACTONE 50 HCT contiene tanto espironolactona como hidroclorotiazida, los efectos tóxicos pueden intensificarse y pueden presentarse signos de sobredosis de tiazida. Esto incluye desequilibrio electrolítico, como hipopotasemia y/o hiponatremia. Es posible que predomine la acción ahorradora de potasio de la espironolactona y que se presente hiperpotasemia, especialmente en pacientes con deterioro en la función renal. Se informó que las determinaciones del BUN aumentaron en forma transitoria con la administración de hidroclorotiazida. Puede presentarse depresión del SNC con letargo e, incluso, coma.

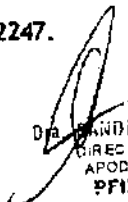
Tratamiento: inducir el vómito o evacuar el estómago mediante lavaje gástrico. No existe un antídoto específico. El tratamiento es de sostén, con el fin de mantener la hidratación, el equilibrio electrolítico y las funciones vitales.

Los pacientes que presentan insuficiencia renal pueden desarrollar hiperpotasemia inducida por la espironolactona. En estos casos, debe interrumpirse de inmediato la administración de ALDACTONE 50 HCT. En casos de hiperpotasemia grave, los procedimientos que se deben llevar a cabo se determinarán en función de la situación clínica. Estos procedimientos incluyen la administración intravenosa de una solución de cloruro de calcio, bicarbonato de sodio y/o la administración parenteral u oral de glucosa con una preparación de insulina de rápida acción. Estas son medidas temporales que pueden repetirse según sea necesario. Las resinas de intercambio catiónico, como el sulfonato de sodio de poliestireno, pueden administrarse por vía oral o rectal. La hiperpotasemia persistente puede requerir diálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.


DRA. BEATRIZ MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.

1703



CONSERVACION

Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25 °C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

PRESENTACION

Envases que contienen 10, 20, 30, 60, 100 y 500 comprimidos, siendo los dos últimos para Uso exclusivo Hospitalario.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° ...

PFIZER S.R.L.

Virrey Loreto 2477, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Directora Técnica: Farmacéutica, Sandra B. Maza

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 1/Agosto/2011

Para mayor información respecto del producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000



MD. SANDRA B. MAZA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA LEGAL
PFIZER S.R.L.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-004191-12-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **1703**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.4, por PFIZER S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ALDACTONE 50 HCT.

Nombre/s genérico/s: ESPIRONOLACTONA + HIDROCLOROTIAZIDA.

Forma/s farmacéutica/s: COMPRIMIDOS.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CARLOS BERG Nº 3669, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: ALDACTONE 50 HCT.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Clasificación ATC: C03EA.

Indicación/es autorizada/s: TRASTORNOS EDEMATOSOS EN PACIENTES CON: INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA: TRATAMIENTO DEL EDEMA Y LA RETENCION DE SODIO CUANDO EL PACIENTE RESPONDE SOLO PARCIALMENTE A OTRAS MEDIDAS TERAPEUTICAS O ES INTOLERANTE A ELLAS; TRATAMIENTO DE LA HIPOPOTASEMIA INDUCIDA POR DIURETICOS EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA CUANDO OTRAS MEDIDAS SE CONSIDERAN INAPROPIADAS; TRATAMIENTO DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA QUE RECIBEN TRATAMIENTO DIGITALICO CUANDO OTROS TRATAMIENTOS SE CONSIDERAN INADECUADOS O INAPROPIADOS. HIPERTENSION IDIOPATICA: PARA LOS PACIENTES CON HIPERTENSION IDIOPATICA EN QUIENES OTRAS MEDIDAS SE CONSIDERAN INADECUADAS O INAPROPIADAS; EN PACIENTES CON HIPERTENSION PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPOPOTASEMIA INDUCIDA POR DIURETICOS CUANDO OTRAS MEDIDAS SE CONSIDERAN INAPROPIADAS. DEBE USARSE PARA EL TRATAMIENTO DE LAS AFECCIONES DESCRIPTAS. DEBE EVITARSE EL USO INNECESARIO DE ESTE MEDICAMENTO.

Concentración/es: 50 mg DE HIDROCLOROTIAZIDA, 50 mg DE ESPIRONOLACTONA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg, ESPIRONOLACTONA 50 mg.

f



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A.T.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.5 mg, POVIDONA K 30 8 mg,
SULFATO DE CALCIO DIHIDRATADO 99.6 mg, AROMA DE PEPERMINT 3 mg,
ALMIDON DE MAIZ 54.9 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC CON PROTECCION UV.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 60, 100 Y 500
COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO
EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 20, 30, 60, 100 Y
500 COMPRIMIDOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO
EXCLUSIVO.

Periodo de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO Y FRESCO, A
TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a PFIZER S.R.L. el Certificado N° **57062**, en la Ciudad
de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 20 MAR 2013 de
_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1703**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.